

Stable retinal gel for topical application, especially for skin care**Patent number:** FR2774907**Publication date:** 1999-08-20**Inventor:** DEWANDRE LUC**Applicant:** DEWANDRE LUC (BE)**Classification:****- international:** A61K31/11; A61K9/50**- european:** A61K8/67C, A61K8/11C, A61K8/65, A61K8/73L,
A61K8/81K6, A61Q19/08**Application number:** FR19980002012 19980219**Priority number(s):** FR19980002012 19980219**Also published as:**

EP0965333 (A2)

Abstract of FR2774907

Topical retinal formulation comprises fragile microcapsules containing retinal dispersed in a continuous gel phase. An Independent claim is included for production of the formulation by preparing an aqueous gel based on Sepigel 305 (RTM: polyacrylamide, 13-14C isoparaffins and laureth-7), adding an antioxidant while optionally warming the mixture, adding a mixture of a preservative and a perfume, homogenizing the mixture, and adding the microcapsules.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 774 907

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

98 02012

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 31/11, A 61 K 9/50

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 19.02.98.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : DEWANDRE LUC — BE.

⑦② Inventeur(s) : DEWANDRE LUC.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.08.99 Bulletin 99/33.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : GEFIB.

⑤④ NOUVELLE FORMULATION TOPIQUE A BASE DE RETINALDEHYDE.

⑤⑦ L'invention se rapporte au domaine de la dermato-
cosmétologie.

Elle a plus précisément pour objet la réalisation d'une
formulation cosmétologique particulière destinée à l'appli-
cation topique d'un dérivé de la Vitamine A qui consiste en
ce que la formulation comporte une phase continue à con-
sistance de gel et une phase discontinue formée de micro-
capsules aisément frangibles renfermant une quantité
déterminée de rétinaldéhyde, dispersée d'une manière ho-
mogène dans le gel de la phase continue.

Utilisation pour les soins de la peau et pour prévenir ou
corriger les signes de vieillissement cutané.

FR 2 774 907 - A1



NOUVELLE FORMULATION TOPIQUE A BASE DE RETINALDEHYDE

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie et plus particulièrement à
5 celui de la dermato-cosmétologie.

Elle a plus précisément pour objet la réalisation d'une formulation galénique
particulière destinée à l'application topique d'un dérivé de la Vitamine A.

10 Elle concerne spécifiquement une formulation cosmétologique destinée à l'usage
topique, à base de rétinaldéhyde caractérisée en ce que la formulation comporte une
phase continue à consistance de gel et une phase discontinue formée de
microcapsules aisément frangibles renfermant une quantité déterminée de
rétinaldéhyde, dispersée d'une manière homogène dans le gel de la phase continue.

15 On connaît l'intérêt du rétinaldéhyde ou rétinal comme molécule pivot des rétinoïdes
naturels amenant la production physiologique d'acide rétinoïque ou de rétinol ou de
ses esters selon l'environnement enzymatique local. L'utilisation locale de crème à
base de rétinaldéhyde a prouvé son plein intérêt pour le soin des peaux altérées
20 ainsi que pour prévenir ou corriger les signes de vieillissement cutané.

Ainsi ces crèmes permettent l'atténuation des rides et des ridules sur le visage, la
diminution de la rugosité de la peau, l'uniformisation et l'augmentation de l'aspect
lumineux du teint. Elles conviennent également pour combattre la séborrhée.

25 On sait également que la tolérance cutanée aux préparations à base de
rétinaldéhyde est sensiblement meilleure que celle des préparations à base d'acide
rétinoïque du fait que la transformation en acide rétinoïque n'est que partielle.

30 Les rétinoïdes utilisés en dermatologie sont classiquement l'acide rétinoïque tout
trans et ses analogues tels que l'acide 13 cis rétinoïque, l'acitrétine, l'acide
arotinoïque etc... qui sont des stéréoisomères et possèdent une réelle activité
biologique. Ils sont cependant pourvus d'effets secondaires importants qu'ils soient

utilisés par voie systémique ou par voie topique et provoquent notamment une forte irritation locale.

On a trouvé maintenant que les formulations selon l'invention pouvaient être
5 préparées d'une manière avantageuse sous forme de gel, celui-ci présentant des
possibilités d'application beaucoup plus agréables qu'une crème et ne laissant pas
l'impression d'une fraction résiduelle sur la peau. Les gels ont une fluidité importante
et s'étalent à l'aide de la main d'une manière beaucoup plus extensive que les
crèmes de l'art antérieur. En outre la formulation sous forme de gel n'avait pas été
10 envisagée jusqu'alors car le rétinaldéhyde est une molécule susceptible de se
dégrader à la lumière ou en présence d'eau. C'est la raison pour laquelle il est
apparu approprié d'insérer dans une ou plusieurs microcapsules spéciales des
quantités déterminées de rétinaldéhyde sans que celui-ci soit susceptible de
s'altérer.

15

D'une manière préférée les compositions dermatologiques et/ou cosmétologiques
selon la présente invention contiennent de 0,01 à 5 % en poids de rétinaldéhyde par
rapport à la composition totale.

20 Les microcapsules utilisées dans le cadre de la présente invention sont de
dimensions très réduites s'échelonnant de 400 à 800 microns. Ces microcapsules
ont également la caractéristique de s'écraser par frottement de telle sorte que
l'application du gel de base contenant ces microcapsules a pour effet de provoquer
l'éclatement des microcapsules dans le gel et d'assurer ainsi au moment de l'emploi
25 la dispersion du rétinaldéhyde dans le gel. Ainsi le rétinaldéhyde protégé jusque là
dans des microcapsules peut être appliqué sans risque d'altération.

Le gel de base est constitué d'un agent gélifiant commercialisé sous la dénomination
SEPIGEL 305 à la dose de 2 à 5 % dans l'eau. Ce gel peut être additionné de
30 parfums, d'agents de conservation comme des parabens ou d'agent antioxydant
comme le BHT ou le BHA.

Les microcapsules utilisées dans le cadre de la présente invention sont celles
commercialisées sous le nom de Thalaspères SW7 par la Société Coletica. Elles

contiennent de 100 à 500 microgrammes de rétinaldéhyde par microcapsule. Les gels peuvent contenir une ou plusieurs microcapsules pour la réalisation de la préparation. Les Thalaspères (ref. SW7) ont des tailles respectives de 10 μm et 250 μm .

5

L'invention concerne également un procédé d'obtention des formulations à base de rétinaldéhyde qui consiste d'une part à préparer un gel aqueux à base de SEPIGEL 305 auquel on incorpore un agent antioxydant en tiédissant si nécessaire pour en faciliter la dissolution puis à ajouter le mélange d'agent conservateur et de parfum puis après complète homogénéisation les Thalaspères SW7 contenant du rétinaldéhyde dans le gel refroidi sous agitation modérée.

On peut également préparer une solution d'un agent adoucissant commercialisé sous la marque LANOL 1688 contenant l'agent antioxydant à la concentration de 0,1 %.

15 %.

On ajoute le mélange de parfum et d'agent conservateur puis l'agent adoucissant à la phase gélifiée. On additionne en dernier lieu des Thalaspères SW7 -sous agitation lente.

La masse fluide ainsi obtenue est répartie en tubes souples ou en pots pour assurer une parfaite conservation de la formulation.

Le parfum utilisé est un de ceux qui conviennent pour l'utilisation en dermatologie et en cosmétologie comme par exemple les essences naturelles ou synthétiques de fleurs, l'essence de rose, l'essence de violette, l'essence d'Ylang-Ylang ou l'essence de vétiver.

25

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple I : Gel au rétinaldéhyde

30

FORMULE CENTESIMALE

1. SEPIGEL 305	4 %
2. PARFUM 12220	0.3 %
3. GERMABEN II	1 %

4. RETINALDEHYDE	0.05 %
5. B.H.T.	0.1 %
6. EAU DEMINERALISEE	94.55 %

5 MODE DE FABRICATION

- * Travailler à l'abri de la lumière.
- * Peser les ingrédients séparément.
- * Dissoudre dans l'ordre le produit 5, puis le produit 4 dans le produit 1 en chauffant très légèrement à température de 40° C.
- 10 * Laisser refroidir à l'abri de la lumière.
- * Une fois que la dissolution est faite, rajouter l'eau froide dans le produit 6 en agitant continuellement, puis le produit 3 et le produit 2.

Le gel est fortement coloré en rouge.

15

Exemple II : Gel au rétinaldéhyde microencapsulé

FORMULE CENTESIMALE

A. B.H.T.	0.1 %
20 SEPIGEL 305	4 %
EAU DEMINERALISEE	89.6 %

B. PARFUM 12220	0.3 %
GERMABEN II	1 %

25

C. THALASPHERES SW7	
chargées de rétinaldéhyde	5 %

MODE OPERATOIRE

- 30 * Travailler à l'abri de la lumière.
- * Préparer A, porter ce mélange à 40° C pour faciliter la dissolution du B.H.T.
- * Ajouter rapidement l'eau à A ; agiter lentement.
- * Ajouter B, puis C en mélangeant lentement.

BEST AVAILABLE COPY

Exemple III : Gel au rétinaldéhyde microencapsulé**FORMULE CENTESIMALE**

	A. EAU DEMINERALISEE	88.6 %
5	SEPIGEL 305	3 %
	B. PARFUM 12220	0.3 %
	GERMABEN II	1 %
10	C. LANOL 1688	2 %
	B.H.T.	0.1 %
	D. TALASPHERES SW7	
	chargées de rétinaldéhyde	5 %

15

MODE OPERATOIRE AU LABORATOIRE

- * Travailler à l'abri de la lumière et à froid.
- * Préparer A en ajoutant rapidement l'eau au SEPIGEL 305.
- * Préparer C en dissolvant le B.H.T. dans le LANOL 1688.
- 20 * Additionner dans l'ordre les phases B puis C dans le produit A, puis en dernier lieu les Thalaspères SW7. Agiter lentement puis laisser refroidir.
- * On répartit le gel en flacons fermés.

25 Le GERMABEN II est un agent de conservation commercialisé par la firme ISP Europe Guildford (Surrey) GB. C'est un liquide visqueux transparent à peine coloré, ayant la composition :

- Diazolidinylurée : 30 %
- Méthyl paraben : 11 %
- Propyl paraben : 3 %
- 30 • Propylèneglycol : 56 %

Le LANOL 1688 est une huile émolliante commercialisée par la firme SEPPIC présentant un indice de saponification de 135 à 160, un indice de réfraction de 1,444

à 1,4465, une densité de 0,852 à 0,857, un indice d'iode < 1 et un point de congélation = - 4° C.

5 Le SEPIGEL 305 est un agent gélifiant commercialisé par la firme SEPPIC. C'est un mélange formé de polyacrylamide, d'isoparaffines en C₁₃ - C₁₄ et de Laureth 7.

10 Les Thalaspères (ref. SW7) sont des sphères commercialisées par la firme COLETICA. Les Thalaspères de 10 µm sont encapsulées dans une membrane de collagène / GAG marins. Les Thalaspères de 250 µm sont des sphères de 10 µm encapsulées dans un mélange de collagène / GAG marins contenant un pigment orange :

Compositions des Thalaspères

0,64 % Atélocollagène marin
15 0,24 % Chondroïtine sulfate de sodium d'origine marine
30 % Myritol
10 % produit de charge
1 % pigment orange

20 Le parfum 12220 est un parfum de fleurs ayant une touche légère de roses.

REVENDICATIONS

1. Formulation galénique destinée à l'usage topique, à base de rétinaldéhyde caractérisée en ce qu'elle comporte une phase continue à consistance de gel et
5 une phase discontinue formée de microcapsules aisément frangibles renfermant une quantité déterminée de rétinaldéhyde, dispersée d'une manière homogène dans le gel de la phase continue.
2. Formulation galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase
10 continue est formée d'un gel aqueux à base de (polyacrylamide, isoparaffines en C₁₃ - C₁₄ et de Laureth-7) (SEPIGEL 305).
3. Formulation galénique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce que la formulation contient en outre un agent conservateur.
15
4. Formulation galénique selon l'une des revendication 1 à 3, caractérisée en ce que la formulation contient en outre un agent antioxydant.
5. Formulation galénique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce
20 qu'elle contient en outre un parfum.
6. Formulation galénique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent adoucissant.
- 25 7. Formulation galénique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les microcapsules aisément frangibles sont des microcapsules ayant de 400 à 800 μm de long.
- 30 8. Procédé d'obtention des formulations galéniques pour usage topique selon l'une des revendications 1 à 7, qui consiste d'une part préparer un gel aqueux à base d'un agent gélifiant commercialisé sous la marque SEPIGEL 305 formé de polyacrylamide auquel on incorpore un agent antioxydant en tiédissant si nécessaire puis à ajouter le mélange formé d'un agent conservateur et d'un

parfum puis après complète homogénéisation additionner des microcapsules contenant déjà le rétinaldéhyde.

9. Procédé d'obtention des formulations galéniques pour usage topique selon la revendication 8, qui consiste à disperser le parfum et l'agent conservateur dans l'agent adoucissant puis à ajouter cette dispersion à la phase gélifiée et à y additionner en dernier lieu les microcapsules contenant du rétinaldéhyde.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 555051
FR 9802012

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	FR 2 642 329 A (BIOETICA SA) 3 août 1990 * le document en entier * ---	1-9
A	EP 0 781 551 A (ADVANCED POLYMER SYSTEMS INC) 2 juillet 1997 * le document en entier * ---	1-9
A	DATABASE PROMT STN File Supplier, Karlsruhe (DE) AN 1998:32072, XP002085909 * abrégé * & "Household Products / Personal Care Update - Industry Report" INVESTEXT, 19 novembre 1997, pages 1-7, ---	1-9
A	EP 0 604 249 A (L'OREAL) 29 juin 1994 * le document en entier * -----	1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
26 novembre 1998		Sierra Gonzalez, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P4/C13)